

Mapping and prevention of cardiac dyssynchrony

Citation for published version (APA):

Mafi Rad, M. (2016). *Mapping and prevention of cardiac dyssynchrony: towards better substrate identification and lead implantation*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20160916mm>

Document status and date:

Published: 01/01/2016

DOI:

[10.26481/dis.20160916mm](https://doi.org/10.26481/dis.20160916mm)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Under normal conditions, electrical activation of the chambers of the heart occurs very fast and nearly synchronous. This synchronous activation is considered of utmost importance to maintain coordinate ventricular contraction and normal cardiac pump function. In the presence of conduction abnormalities such as left bundle-branch block (LBBB) or during right ventricular (RV) pacing, left ventricular (LV) activation occurs slower and in a dyssynchronous manner. Intrinsic or pacing-induced dyssynchrony impairs LV pump function and, on the long run is associated with adverse structural changes and increased risk of heart failure and cardiac mortality. In the past decade and a half, cardiac resynchronization therapy (CRT) has emerged as a successful treatment for symptomatic heart failure patients with impaired LV systolic function and electrical dyssynchrony due to LBBB. The positive impact of CRT on LV pump function is attributed to the restoration of synchronous ventricular electrical activation by simultaneous biventricular pacing. However, up to half of CRT-treated patients do not show clinical and/or echocardiographic signs of response. The response rate of CRT may be improved by better identification of patients who have an appropriate electrical substrate for CRT and by optimizing therapy delivery by targeting LV lead placement to the latest activated region. In patients requiring continuous ventricular pacing because of symptomatic bradycardia, pacing at alternative ventricular sites rather than the standard site at the RV apex may produce less pacing-induced ventricular dyssynchrony and preserve LV pump function. In this respect, previous animal studies have shown that pacing at the LV septum yields LV pump function closely approximating that during normal ventricular conduction. However, a suitable method for application of LV septal pacing in clinical practice remains to be established.

The general background and introduction to the studies presented in this thesis are provided in **chapter 1**. The general aims of the research presented in **chapter 1** are:

- 1) To optimize targeted LV lead placement for CRT.
- 2) To improve identification of patients with an appropriate electrical substrate for CRT.
- 3) To perform a first-in man study investigating the feasibility of a novel method of ventricular lead placement for anti-bradycardia pacing therapy that targets the LV septum.

An increasing literature supports the practice of placing the LV lead in the latest activated region as a means of maximizing CRT efficacy. Conventional LV lead placement strategy involves an anatomic approach, targeting a coronary venous branch on the lateral or posterolateral wall which is based on the contention that most patients eligible for CRT have LBBB, where the lateral or posterolateral wall is typically the latest activated region. However, studies have shown considerable inter-individual differences in activation patterns between LBBB patients. Also, a significant percentage of CRT candidates do not have LBBB. Moving away from a one size-fits-all strategy towards a more patient-tailored approach of LV lead placement may thus improve therapy delivery and increase the rate of CRT response. In the study described in **chapter 2** we developed a novel method of LV epicardial mapping via the coronary veins, which utilizes a commercially available electroanatomic mapping system in combination with a mapping guide wire, to evaluate the LV electrical activation pattern of CRT candidates. The study demonstrates that this novel method of coronary venous electroanatomic mapping (EAM) can be used at the time of CRT implantation to guide LV lead placement to the latest activated region. In addition, this was achieved without increasing the invasiveness of the implantation procedure and at only minor prolongation of procedure time.

In **chapter 3** we used the novel method of coronary venous EAM to investigate the difference in LV electrical activation sequence between LBBB and RV apex pacing and the

potential implications thereof for LV lead placement. Current targeted LV lead placement strategy is directed at the latest activated region during intrinsic activation. However, in daily clinical practice the CRT device is most commonly programmed to (almost) simultaneous RV and LV pacing (i.e. biventricular pacing) without fusion with intrinsic ventricular activation. Although LBBB and RV apex pacing have similar QRS morphologies on the surface ECG, suggesting that the conditions are electrically equivalent, their activation patterns may be quite different, which may have implications for the choice of the optimal pacing site. To investigate this we assessed the LV electrical activation pattern of CRT candidates during both intrinsic LBBB and RV apex pacing using coronary venous EAM. The study showed that RV apex pacing significantly alters the pattern of LV electrical activation in CRT candidates with LBBB, and shifts the latest activated region in a half of these patients. These findings, added to results of a previous study showing a similar discordance in the mechanical activation pattern between LBBB and RV apex pacing, urge for reconsideration of the current practice of LV lead targeting for CRT.

Current LV lead targeting strategies are based on targeting either the region of latest electrical activation or the segment of latest peak contraction. Which of these regions to target, is currently a matter of debate. In **chapter 4**, we investigated whether these LV lead targeting strategies are comparable by performing a within-patient comparison of the timing of LV electrical activation obtained from coronary venous EAM and the timing of LV peak contraction derived from speckle-tracking echocardiography in CRT candidates. The analysis showed that there is a strong positive correlation between the timing of LV electrical activation and peak contraction and that the regions of latest electrical activation and latest peak contraction largely correspond in CRT candidates. These findings suggests that a strategy of LV lead targeting based on speckle-tracking time-to-peak strain measures of mechanical activation is equivalent to that based on intra-cardiac measurements of electrical activation. The results of this study can be regarded as a validation of the strain-based approach to guide LV lead placement.

It is becoming increasingly clear that an appropriate electrical substrate, consisting of a sufficient amount of LV activation delay, needs to be present in order for CRT to be effective. At present, the key clinical markers to detect and evaluate the extent of LV activation delay remain the QRS duration and morphology on the surface electrocardiogram (ECG). Yet, QRS duration appears insufficiently accurate whereas the classification of QRS morphology (LBBB or not) is operator dependant. In **chapter 5 and 6**, we demonstrate that coronary venous EAM can be used at the time of CRT implantation to determine the presence of delayed LV lateral wall activation, the primary electrical substrate for CRT. This technique represents a middle ground between invasive mapping methods and the standard ECG. Ideally, characterization of the electrical substrate is performed before the start of the implantation procedure in order to guide the decision on whether or not to implant a CRT device. We hypothesized that QRS characteristics other than QRS duration and morphology may be able to identify delayed LV lateral wall activation. In **chapter 5**, we investigated this by comparing ECG measurements with data from coronary venous EAM in a cohort of patients with nonspecific intraventricular conduction delay. The analysis showed that baseline QRS characteristics were unable to identify delayed LV lateral wall activation in this subgroup of patients. Recently, the value of the vectorcardiogram (VCG) for predicting CRT response has been explored. The VCG contains three-dimensional information of the electrical forces within heart, which led us to hypothesize that this technique may provide better indicators for delayed LV lateral wall activation than the one-dimensional ECG. In **chapter 6**, we investigated this by comparing VCG measurements

with data obtained from coronary venous EAM in a cohort of LBBB and non-LBBB patients. We found that the area of the QRS complex derived from the VCG (QRS_{AREA}) accurately identifies the electrical substrate for CRT, performing better than the conventional electrical markers QRS duration and LBBB morphology. QRS_{AREA} has the additional practical advantage that this parameter is measured in an objective manner and quantified as a continuous variable, as opposed to LBBB which is a dichotomous measurement that is subject to the use of different definitions and subjective interpretations. Another practical feature of QRS_{AREA} is that it can easily be derived from the standard 12-lead ECG because most commercially available ECG machines have algorithms to construct VCGs from standard 12-lead ECGs. The non-invasive and simple nature of VCG analysis combined with the evidence provided in this thesis that QRS_{AREA} reflects the electrical substrate for CRT indicates that this parameter can be easily applied in clinical practice to identify appropriate candidates for CRT, thereby potentially improving response to this therapy.

Chapter 7 describes the first-in-man study on the use of LV septal pacing for antibradycardia treatment, in order to prevent RV pacing-induced dyssynchrony. This idea was based on previous animal studies, showing that LV septal pacing leads to a more physiological sequence of LV electrical activation and contraction. In the animal experiments, permanent and stable implantation of an LV septal lead was achieved by introducing a custom pacing lead with extended helix transvenously into the RV and driving it from the RV side to the LV side of the interventricular septum. In **chapter 7**, the results of the previous animal studies were translated into clinical practice by demonstrating the feasibility and safety of permanently implanting an LV septal lead using a transvenous approach through the interventricular septum in a cohort of 10 patients. Similar to the pre-clinical findings, the study showed that LV septal pacing induces less electrical dyssynchrony and provides hemodynamic benefit as compared to conventional RV apex pacing. The excellent feasibility of the trans-interventricular septal lead implantation approach in combination with the electrical and hemodynamic benefit of LV septal pacing shown in this study suggest that this new pacing method could serve as a better alternative for RV apex pacing in patients with a conventional indication for antibradycardia pacing. In addition, our results suggest that this new pacing method could serve as an easier, less complication- and failure-sensitive and more cost-effective alternative for biventricular pacing to prevent or reverse pacing-induced dyssynchrony in patients requiring pacing because of symptomatic bradycardia. If clinical experience with LV septal pacing turns out to be positive, our results may have a practice-changing impact on future pacing therapy.

Chapter 8 and 9 of this thesis discuss the potential value of measurements of acute hemodynamic response to CRT for improving patient selection and optimizing CRT delivery by systematic hemodynamic evaluation of potential LV pacing sites and atrio-ventricular and inter-ventricular stimulation intervals.

Conclusions

- Coronary venous EAM can be used at the time of CRT implantation to characterize the electrical substrate of CRT candidates and to guide LV lead placement to the latest activated region.
- RV apex pacing significantly alters the pattern of LV electrical activation in CRT candidates with LBBB, and shifts the latest activated region in a substantial proportion of these patients. This suggests that LV lead targeting for CRT which is applied by biventricular pacing should be directed at the region latest activated during RV apex pacing rather than the region latest activated during intrinsic activation.

- Regional LV electrical activation and peak contraction are closely related in candidates for CRT. This suggests that a strategy of determining the latest activated region based on speckle-tracking time-to-peak measures is equivalent to that based on intra-cardiac measurements of electrical activation.
- QRS_{AREA} derived from the VCG provides a relatively easy and non-invasively acquired parameter that identifies the electrical substrate for CRT better than the conventional electrical markers QRS duration and LBBB morphology, while having the additional advantage of being objectively quantifiable as a continuous parameter. The simple and non-invasive nature of VCG analysis indicates that QRS_{AREA} can be easily applied in clinical practice to identify appropriate CRT candidates, thereby potentially improving response to this therapy.
- Permanent placement of an LV septal lead using a transvenous approach through the interventricular septum is feasible and safe in patients. This new pacing method is hemodynamically preferable to conventional RV apex pacing and could serve as an alternative for biventricular pacing to prevent or reverse pacing induced-dyssynchrony in patients requiring continuous pacing because of symptomatic bradycardia.

Samenvatting

In een normaal hart zorgt een speciaal geleidingsstelsel voor snelle en bijna gelijktijdige elektrische activatie van de rechter en linker hartkamer, waardoor beide hartkamers vrijwel gelijktijdig samentrekken. Dit zorgt voor een optimale pompfunctie van het hart. Bij patiënten met een ziek geleidingsstelsel ontstaat een ongecoördineerde samentrekking waardoor de pompfunctie van het hart vermindert en hartfalen kan optreden. Bij patiënten met hartfalen wordt het probleem van ongecoördineerde (niet gelijktijdige) samentrekking van de hartspeer tegenwoordig behandeld met Cardiale Resynchronisatie Therapie (CRT). Deze therapie heeft als doel de abnormale impulsgeleiding over de hartkamers te herstellen zodat de pompfunctie van het hart verbetert. Hiervoor wordt een speciale pacemaker geïmplantéerd met pacemakerdraden op de rechter en linker kamer. Het uiteinde (ook wel elektrode genoemd) van elke draad kan een elektrische prikkel afgeven. De pacemaker geeft gelijktijdig elektrische impulsen af aan beide elektroden (ook wel pacen genoemd) waardoor de rechter en de linker kamer weer min of meer gelijktijdig gaan samentrekken. Hierdoor kan de pompfunctie van het hart verbeteren. Veel patiënten met hartfalen die behandeld worden met CRT hebben minder klachten van hartfalen, kunnen zich beter inspannen en ervaren een betere kwaliteit van leven. Maar helaas heeft een belangrijk deel van hen (ongeveer een derde) weinig tot geen baat bij deze behandeling. Dit grote aantal vraagt om een verbetering en verdere ontwikkeling van CRT.

De algemene achtergrond en doelstellingen van de studies in dit proefschrift zijn uiteengezet in **hoofdstuk 1**.

Een van de manieren voor het verbeteren van CRT is door de elektrode van de linker kamer draad van de pacemaker op de meest gunstige plek op de linker kamer te leggen. In de huidige dagelijkse klinische praktijk wordt de linker kamer elektrode bij elke patiënt op nagenoeg dezelfde plek op de linker kamer gelegd. De resultaten van recente onderzoeken suggereren echter dat de optimale plek voor de linker kamer elektrode het gebied is dat zonder pacen het laatst de normale elektrische prikkel ontvangt. Doordat het activatiepatroon van de linker kamer behoorlijk kan verschillen tussen patiënten, varieert ook de optimale elektrode positie van patiënt tot patiënt. Dit vraagt om een meer patiënt-specifieke benadering voor het plaatsen van de linker kamer elektrode. Een manier om dit te doen zou kunnen zijn door gebruik te maken van *“electroanatomic mapping”*, een techniek waarmee men het elektrische activatie patroon van het hart 3-dimensionaal in kaart kan brengen. De techniek wordt gewoonlijk door cardiologen gebruikt als hulpmiddel bij de diagnose en behandeling van hartritme-stoornissen. In **hoofdstuk 2** tonen wij aan hoe *electroanatomic mapping* ook gebruikt kan worden om tijdens een CRT pacemaker implantatie het laatst geactiveerde gebied van de linker kamer te bepalen en de linker kamer elektrode in het desbetreffende gebied te plaatsen.

Momenteel wordt het laatst geactiveerde gebied bepaald tijdens eigen activatie van de linker kamer. In de dagelijkse klinische praktijk wordt CRT echter meestal toegepast door de rechter en linker kamer gelijktijdig te pacen zonder bijdrage van de eigen activatie. In **hoofdstuk 3** laten we met behulp van *electroanatomic mapping* zien dat pacen van de rechter kamer het activatiepatroon van de linker kamer in belangrijke mate verandert en in de helft van de patiënten het laatst geactiveerde gebied verschuift. In theorie zou dit betekenen dat de linker kamer elektrode eerder geplaatst zou moeten worden in het gebied dat het laatst geactiveerd wordt tijdens rechter kamer pacen en niet in het gebied dat het laatst geactiveerd wordt tijdens eigen activatie van de linker kamer.

Tot op heden is er geen consensus over de methode welke gebruikt dient te worden om het laatst geactiveerde gebied te bepalen. Sommige studies gebruiken elektrische mapping methoden om te meten waar in de linker kamer het elektrische signaal het laatst aankomt, andere studies bepalen met behulp van echografische beelden van het hart (ook wel

echocardiografie genoemd) welk deel van de linker kamer het laatst samentrekt, wat minder invasief is. In **hoofdstuk 4** laten we zien dat de gebieden in de linker kamer waar het elektrische signaal het laatst aankomt grotendeels overeenkomen met die gebieden die volgens echocardiografie het laatst samentrekken. Deze bevindingen suggereren dat beide methoden gelijkwaardig zijn voor het bepalen van het laatst geactiveerde gebied.

Een andere manier voor het verbeteren van CRT is door die patiënten te identificeren die een grote kans hebben om beter te worden door deze behandeling. De resultaten van eerdere onderzoeken duiden er op dat patiënten met een vertraagde elektrische activatie van de linker hartkamer de grootste kans hebben om baat te hebben bij CRT. Momenteel is de belangrijkste techniek voor het vaststellen van de aanwezigheid en mate van vertraagde linker kamer activatie nog steeds het standaard hartfilmpje, ook wel electrocardiogram (ECG) genoemd. Echter, de conventionele ECG markers voor vertraagde linker kamer activatie zijn ontoereikend gebleken voor het accuraat identificeren van patiënten met grote kans op baat bij CRT. In **hoofdstuk 5 en 6** tonen wij aan dat de boven beschreven *electroanatomic mapping* methode gebruikt kan worden om de aan-/afwezigheid van vertraagde linker kamer activatie van potentiële CRT kandidaten tijdens de implantatieprocedure te bepalen. Idealiter gebeurt dit uiteraard vóór de implantatie, zodat deze informatie gebruikt kan worden om de beslissing tot het wel of niet implanteren van een CRT pacemaker te sturen. Daarom hebben we in **hoofdstuk 6** de mapping data vergeleken met metingen van het vectorcardiogram (VCG). Anders dan het standaard ECG dat 1-dimensionale informatie bevat over de elektrische activatie van het hart, is het VCG een hartfilmpje dat 3-dimensionale informatie bevat over de elektrische krachten in het hart. In **hoofdstuk 6** tonen wij aan dat VCG metingen vertraagde linker kamer activatie nauwkeurig kunnen identificeren en daarbij beter presteren dan de conventionele ECG markers. Het VCG zou in de dagelijkse klinische praktijk makkelijk kunnen worden toegepast om geschikte CRT kandidaten te identificeren voorafgaand aan de CRT implantatie.

Een ongecoördineerde samentrekking van het hart wordt niet alleen gezien bij patiënten met een ziek geleidingssysteem, maar ook bij patiënten die een standaard pacemaker hebben ontvangen vanwege een te trage hartslag. Bij een standaard pacemaker wordt alleen één pacemakerdraad in de punt (ook wel “apex” genoemd) van de rechter hartkamer geplaatst. Pacen van de apex van de rechter kamer leidt ook tot een ongecoördineerde samentrekking van het hart, waardoor de pompfunctie van het hart afneemt en hartfalen kan ontstaan. Eerder verricht dieronderzoek heeft aangetoond dat het mogelijk is om dergelijke achteruitgang van de pompfunctie van het hart te voorkomen door bij een standaard pacemaker de elektrode van de pacemakerdraad aan de linker kant van het tussenschot van de hartkamers (ook wel “septum” genoemd) te plaatsen in plaats van in de apex van de rechter kamer. Dit werd in het dieronderzoek gedaan door de elektrode van de draad vanuit de rechter kamer door het septum heen te schroeven, tot de linker kant van het septum bereikt was. In **hoofdstuk 7** onderzochten wij de haalbaarheid van deze implantatiemethode voor het eerst in patiënten. Permanente implantatie van een pacemaker draad aan de linker kant van het septum bleek haalbaar en veilig in een groep van 10 patiënten. Daarnaast toonden we aan dat pacen van de linker kant van het septum, ten opzichte van de apex van de rechter kamer, een snellere elektrische activatie van het hart geeft en de pompfunctie van het hart behoudt. Onze bevindingen suggereren dat deze nieuwe implantatiemethode zou kunnen dienen als een beter alternatief voor de conventionele methode bij patiënten met een indicatie voor een standaard pacemaker. Als de klinische ervaring met deze nieuwe implantatiemethode positief blijkt, zouden de resultaten van ons onderzoek een praktijk-veranderende invloed kunnen hebben op toekomstige pacemakertherapie.

In **hoofdstuk 8 en 9** wordt de potentiële waarde van het meten van acute hemodynamische respons op CRT voor het verbeteren van patiëntselectie en optimaliseren van de toepassing van CRT bediscussieerd.

Conclusies

- *Electroanatomic mapping* kan tijdens een CRT pacemaker implantatie gebruikt worden om het elektrische activatiepatroon van de linker kamer in kaart te brengen en de de linker kamer elektrode in het laatst geactiveerde gebied te plaatsen.
- Pacen van de rechter kamer tijdens CRT verandert het activatiepatroon van de linker kamer in belangrijke mate en verschuift het laatst geactiveerde gebied in een aanzienlijk deel van de patiënten. Dit suggereert dat de linker kamer elektrode eerder geplaatst zou moeten worden in het gebied dat het laatst geactiveerd wordt tijdens rechter kamer pacen en niet in het gebied dat het laatst geactiveerd wordt tijdens eigen activatie van de linker kamer.
- De elektrisch laatst geactiveerde gebieden van de linker kamer komen grotendeels overeen met de gebieden die volgens echocardiografie het laatst samentrekken. Dit suggereert dat elektrische mapping methoden en echocardiografie gelijkwaardig zijn voor het bepalen van het laatst geactiveerde gebied.
- Het VCG is een relatief makkelijke en non-invasieve techniek die vertraagde linker kamer activatie beter identificeert dan de conventionele ECG markers. Deze techniek zou in de dagelijkse klinische praktijk makkelijk kunnen worden toegepast om geschikte CRT kandidaten te identificeren voorafgaand aan de CRT implantatie.
- Permanente implantatie van een pacemaker draad door het septum heen aan de linker kant van het septum is haalbaar en veilig in patiënten. Pacen van de linker kant van het septum behoudt de pompfunctie van het hart. Deze nieuwe implantatiemethode zou kunnen dienen als een beter alternatief voor de conventionele methode bij patiënten met een indicatie voor een standaard pacemaker.